

Rec'd PCTO

18 OCT 2004
PCT/JP03/04962

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

18.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 4月19日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-117286

[ST.10/C]:

[JP2002-117286]

REC'D 13 JUN 2003

ST.10 PCT

出 願 人

Applicant(s):

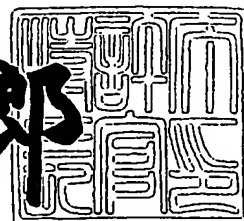
宇部興産株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月27日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3038886

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 TSP020409

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 69/42

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 山本 康仁

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 古根川 唯泰

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 坂田 一馬

【発明者】

【住所又は居所】 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5
宇部興産株式会社 宇部研究所内

【氏名】 宮田 博之

【特許出願人】

【識別番号】 000000206

【氏名又は名称】 宇部興産株式会社

【代表者】 常見 和正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012254

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】	要約書	1
【ブルーフの要否】	要	

【書類名】 明細書

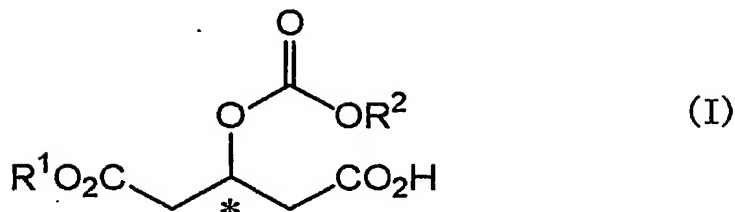
【発明の名称】 光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体及びその製法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



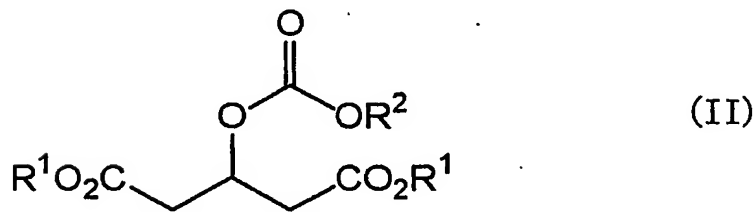
(式中、 R^1 はアルキル基を示し、 R^2 は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基又はアリール基を示す。)

で示される光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体。

【請求項 2】

加水分解酵素の存在下、一般式 (II)

【化 2】



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。)

で示される 3-置換オキシグルタル酸ジエステル誘導体（ラセミ体混合物）の片方のエステル基のみを選択的に加水分解反応させることを特徴とする、請求項 1 記載の光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体の製法。

【請求項 3】

加水分解酵素が、*Candida antarctica* を起源とするリパーゼである請求項 2 記載の光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体の製法。

【請求項4】

加水分解反応を、水中、緩衝液中又は無機塩基水溶液中で行う請求項2記載の光学活性3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な光学活性3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体及びその製法に関する。光学活性3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体は、公知の還元方法によって、医薬品の合成中間体として有用な光学活性3-ヒドロキシグルタル酸モノエステルに容易に誘導することが出来る（後の参考例2に記載）。

【0002】

【従来の技術】

従来、加水分解酵素を使用して3-置換オキシグルタル酸ジエステル誘導体（ラセミ体混合物）の片方のエステル基のみを選択的に加水分解させて、光学活性3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体を得る方法は、以下の文献において開示されている。

①Can. J. Chem., 66, 1422 (1988) ; 豚肝臓を起源とするエステラーゼの存在下、3-アルコキシグルタル酸ジエステルを、緩衝液中にて加水分解させ、光学活性3-アルコキシグルタル酸モノエステルを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、使用する酵素量が多い上に、目的物の光学純度が低いという問題点があった。

②Tetrahedron Lett., 28, 4935 (1987) ; 緩衝液中にて、3-アルコキシグルタル酸ジメチルエステル及び3-アシルオキシグルタル酸ジメチルエステルに、 α -キモトリプシンを作用させて加水分解させ、光学活性3-(R)-アルコキシグルタル酸モノメチルエステル及び3-(R)-アシルオキシグルタル酸モノメチルエステルを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、使用する酵素量が多い上に、目的物の光学純度が低いという問題点があった。

③ J. Org. Chem., 61, 6024 (1996); *Candida antarctica* を起源とするリパーゼの存在下、3-アセチルオキシモノグルタル酸ジエステルを、pH 7 のリン酸緩衝液と 1, 4-ジオキサンの混合溶媒中で加水分解させ、光学活性 3-(S)-アセチルオキシグルタル酸モノエステルを製造する方法が開示されている。しかしながら、この方法では、使用する酵素量が多い上に、目的物の光学純度が低く、又、発癌性の高い 1, 4-ジオキサンを多量に使用しなければならないという問題点があった。

上記、いずれの方法においても、種々の問題点を含んでおり、工業的な光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体の製法としては有効なものではなかった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、即ち、上記問題点を解決し、簡便な方法によって、3-置換オキシグルタル酸ジエステル誘導体（ラセミ体混合物）から、高収率及び高選択的に光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体を得る、工業的に好適な光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体及びその製法を提供するものである。

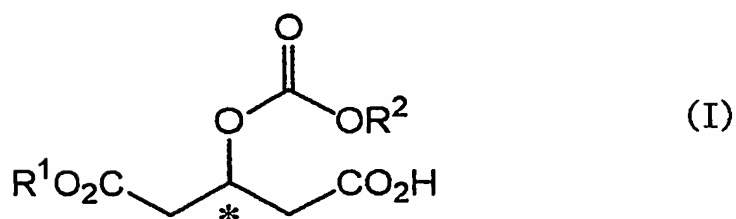
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、一般式 (I)

【0005】

【化3】



【0006】

(式中、 R^1 はアルキル基を示し、 R^2 は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基又はアリール基を示す。)

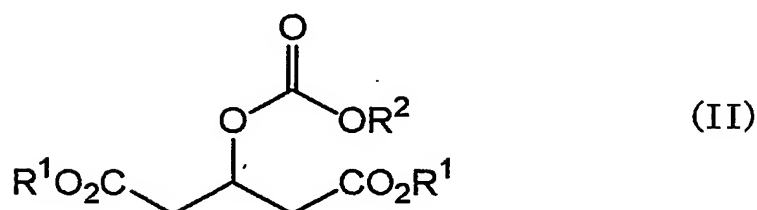
で示される光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体によって解決される。

【0007】

本発明の課題は、又、加水分解酵素の存在下、一般式 (II)

【0008】

【化4】



【0009】

(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。)

で示される 3-置換オキシグルタル酸ジエステル誘導体 (ラセミ体混合物) の片方のエステル基のみを選択的に加水分解反応させることを特徴とする、光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体の製法によっても解決される。

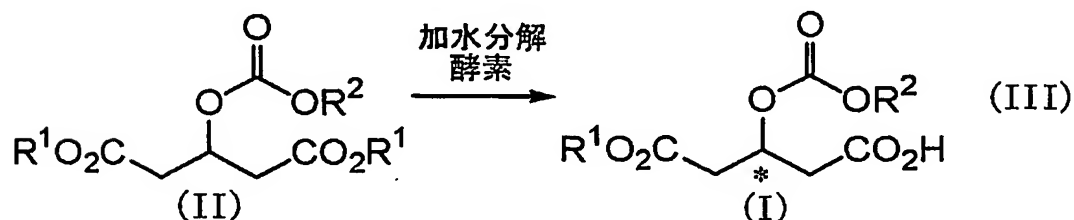
【0010】

【発明の実施の形態】

本発明の加水分解反応では、例えば、下記の一般式 (III)

【0011】

【化5】



【0012】

(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同義である。)

で示されるように、加水分解酵素の存在下、前記の一般式 (II) で示される 3-置換オキシグルタル酸ジエステルのラセミ体混合物 (以下、化合物 (II) と称することもある。) の片方のエステル基のみを選択的に加水分解させて、一般式 (

I) で示される光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル（以下、化合物 (I) と称することもある。）を得ることが出来る。

【0013】

化合物 (I) の R^1 は、アルキル基を示す。

【0014】

前記アルキル基とは、(1) 「置換基を有していないアルキル基」又は(2) 「置換基を有するアルキル基」である。(1) の「置換基を有していないアルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の炭素数 1 ～ 10 のアルキル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む）が挙げられるが、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*n*-オクチル基であり、更に好ましくはメチル基、エチル基である。(2) の「置換基を有するアルキル基」の置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ヒドロキシ基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等の炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等のジアルキルアミノ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；シアノ基等が挙げられるが、好ましくはフッ素原子、塩素原子、ヒドロキシ基、シアノ基である。このような置換基を有するアルキル基としては、具体的には、2-クロロエチル基、2, 2-ジクロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-シアノエチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-プロモエチル基、2-ジメチルアミノ基、2-クロロプロピル基、3-クロロプロピル基等が挙げられるが、好ましくは2-クロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-シアノエチル基である。

【0015】

化合物 (I) の R^2 は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基又はアリール基を示す。

【0016】

前記 R^2 のアルキル基とは、前記 R^1 のアルキル基と同義である。

【 0 0 1 7 】

前記 R^2 のアルケニル基とは、例えば、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基等の炭素数 2 ～ 1 0 のアルケニル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

【 0 0 1 8 】

前記 R^2 のアラルキル基とは、(3) 「置換基を有していないアラルキル基」又は(4) 「置換基を有するアラルキル基」である。(3) の「置換基を有していないアラルキル基」としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)が挙げられる。(4) の「置換基を有するアラルキル基」の置換基としては、例えば、ヒドロキシ基；ニトロ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基等の炭素数 1 ～ 1 0 のアルコキシ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)；ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基等の炭素数 7 ～ 1 0 のアラルキルオキシ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)；フェニルオキシ基等の炭素数 6 ～ 1 0 のアリールオキシ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む)；メトキシメトキシ基等の炭素数 2 ～ 1 0 のアルコキシアルコキシ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)；メチルアミノ基、エチルアミノ基等のモノアルキルアミノ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む。)；ジメチルアミノ基等のアルキルアミノ基(なお、これらの基は、各種異性体を含む)；ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等のアシルアミノ基が挙げられる。

【 0 0 1 9 】

前記 R^2 のアリール基とは、(5) 「置換基を有していないアリール基」又は(6) 「置換基を有するアリール基」である。(5) の「置換基を有していないアリール基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、

チエニル基等が挙げられるが、好ましくはフェニル基、ナフチル基、更に好ましくはフェニル基である。(6)の「置換基を有するアリール基」の置換基としては、例えば、ヒドロキシル基；ニトロ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨード原子等のハロゲン原子；メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、ブトキシル基、ペンチルオキシル基、ヘキシルオキシル基、ヘプチルオキシル基、オクチルオキシル基、ノニルオキシル基、デシルオキシル基等の炭素数1～10のアルコキシル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ベンジルオキシル基、フェネチルオキシル基等の炭素数7～10のアラルキルオキシル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；フェニルオキシル基等の炭素数6～10のアリールオキシル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；メトキシメトキシル基等の炭素数2～10のアルコキシアルコキシル基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；メチルアミノ基、エチルアミノ基等のモノアルキルアミノ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ジメチルアミノ基等のジアルキルアミノ基（なお、これらの基は、各種異性体を含む。）；ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等のアシルアミノ基が挙げられる。

【0020】

本発明の加水分解反応において使用する化合物(I)は、前記の一般式(II)で示される。その一般式(II)において、 R^1 及び R^2 は、前記と同義である。化合物(II)は、例えば、塩基の存在下、3-ヒドロキシグルタル酸ジエステルとクロロギ酸エステルを反応させることによって容易に合成出来る化合物である（後の参考例1に記載）。

【0021】

前記の R^1 及び R^2 を有する化合物(II)の具体例としては、例えば、
 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、
 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジエチルエステル、
 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジプロピルエステル、
 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジブチルエステル、
 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジペンチルエステル、

- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジヘキシルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジヘプチルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジオクチルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジノニルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジデシルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジイソプロピルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ s-ブチルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ t-ブチルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジクロロメチルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジベンジルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ4-ニトロベンジルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ4-トリフルオロメチルベンジルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ4-クロロベンジルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ4-ブロモベンジルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ4-フルオロベンジルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジ4-メトキシベンジルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジビニルエステル、
- 3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジアリルエステル、
- 3-(2-メチルベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、
- 3-(3-メチルベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸メチルエステル、
- 3-(4-メチルベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル

ル、

3-(2-メトキシベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(3-メトキシベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(4-メトキシベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(2-クロロベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(3-クロロベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(4-クロロベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(2-ブロモベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(3-ブロモベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(4-ブロモベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(2-フルオロベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(3-フルオロベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(4-フルオロベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(2-ニトロベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3-(3-ニトロベンジル)オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3 - (4 - ニトロベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3 - (2 - メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3 - (3 - メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3 - (4 - メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3 - (t - ブトキシカルボニル) オキシグルタル酸ジメチルエステル、

3 - メトキシカルボニルグルタル酸ジメチルエステル、

3 - イソプロポキシオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3 - フェノキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3 - ビニルオキシオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3 - アリルオキシオキシグルタル酸ジメチルエステル

等が挙げられるが、好ましくは、

3 - ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル、

3 - ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジエチルエステル

が使用される。

【 0 0 2 2 】

本発明の加水分解で使用する加水分解酵素としては、例えば、プロテアーゼ、エステラーゼ、リパーゼ等が挙げられるが、好ましくは酵母又は細菌から単離可能な微生物のリパーゼ、更に好ましくは *Pseudomonas* を起源とするリパーゼ（例えば、Amano PS (アmano エンザイム社製) 等）、*Candida antarctica* を起源とするリパーゼ（例えば、Chirazyme L-2 (ロッシュ社製) 等）、特に好ましくは *Candida antarctica* を起源とするリパーゼが使用される。なお、これらの加水分解酵素は、天然の形又は固定化酵素として市販品をそのまま使用することが出来、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【 0 0 2 3 】

前記加水分解酵素の使用量は、化合物 (II) 1 g に対して、好ましくは 0.1 ~ 1000 mg、更に好ましくは 1 ~ 200 mg である。

【0024】

本発明の加水分解反応は、好ましくは水中、緩衝液中又は無機塩基水溶液中で行われる。

【0025】

前記水としては、好ましくはイオン交換水、蒸留水等の精製された水が使用される。なお、水を溶媒として使用する場合には、炭酸水素カリウムや炭酸水素ナトリウム等の弱塩基を反応系内に存在させるのが望ましい。前記弱塩基の使用量は、化合物 (II) 1 mol に対して、好ましくは 0.5 ~ 2.0 mol、更に好ましくは 0.5 ~ 1.0 mol である。

【0026】

前記緩衝液としては、例えば、リン酸ナトリウム水溶液、リン酸カリウム水溶液等の無機酸塩の水溶液；酢酸ナトリウム水溶液、クエン酸ナトリウム水溶液等の有機酸塩の水溶液が使用される。なお、これらの水溶液は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0027】

該緩衝液の濃度は、好ましくは 0.01 ~ 2 mol/l、更に好ましくは 0.05 ~ 0.5 mol/l であり、緩衝液の pH は、好ましくは 4 ~ 9、更に好ましくは 6 ~ 8 である。

【0028】

前記無機塩基水溶液としては、例えば、炭酸ナトリウム水溶液、リン酸カリウム水溶液等のアルカリ金属炭酸塩の水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、炭酸水素カリウム水溶液等のアルカリ金属炭酸水素塩の水溶液が挙げられるが、好ましくはアルカリ金属炭酸水素塩の水溶液、更に好ましくは炭酸ナトリウム水溶液が使用される。なお、これらの無機塩基水溶液は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0029】

前記無機塩基水溶液使用量は、無機塩基換算で、化合物 (II) 1 mol に対し

て、好ましくは 1～5 mol、更に好ましくは 1～2 mol である。

【0030】

本発明の加水分解反応における溶媒（水、緩衝液又は無機塩基水溶液）の使用量は、化合物（II）1 g に対して、好ましくは 2～200 ml、更に好ましくは 5～80 ml である。

【0031】

本発明の加水分解反応は、例えば、化合物（II）、加水分解酵素及び溶媒（水、緩衝液又は無機塩基水溶液）を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは 0～80℃、更に好ましくは 10～50℃であり、反応圧力は特に制限されない。

【0032】

本発明の加水分解反応によって得られた化合物（I）は、例えば、反応終了後、反応液から有機溶媒によって抽出した後、抽出液を濃縮することで、単離することが出来る。なお、これは、晶析、再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等の一般的な精製方法によって更に精製することが出来る。

【0033】

本発明の加水分解反応によって得られる化合物（I）の具体例としては、例えば、

光学活性 3-（R 又は S）-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3-（R 又は S）-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノエチルエステル、

光学活性 3-（R 又は S）-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノプロピルエステル、

光学活性 3-（R 又は S）-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノブチルエステル、

光学活性 3-（R 又は S）-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノペンチルエステル、

光学活性 3-（R 又は S）-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノヘ

キシルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノヘ
ブチルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノオ
クチルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノノ
ニルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノデ
シルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノソ
プロピルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ s
-ブチルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ t
-ブチルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノク
ロロメチルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノベ
ンジルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ 4
-ニトロベンジルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ 4
-トリフルオロメチルベンジルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ 4
-クロロベンジルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ 4
-ブロモベンジルエステル、

光学活性 3-(R 又は S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ 4
-フルオロベンジルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノ 4-
メトキシベンジルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノピ
ニルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノア
リルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-(2-メチルベンジル)-オキシカルボニルオキシグ
ルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-(3-メチルベンジル)-オキシカルボニルオキシグ
ルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-(4-メチルベンジル)-オキシカルボニルオキシグ
ルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-(2-メトキシベンジル)-オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-(3-メトキシベンジル)-オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-(4-メトキシベンジル)-オキシカルボニルオキシ
グルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-(2-クロロベンジル)-オキシカルボニルオキシグ
ルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-(3-クロロベンジル)-オキシカルボニルオキシグ
ルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-(4-クロロベンジル)-オキシカルボニルオキシグ
ルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-(2-ブロモベンジル)-オキシカルボニルオキシグ
ルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-(3-ブロモベンジル)-オキシカルボニルオキシグ
ルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3-(R又はS)-(4-ブロモベンジル)-オキシカルボニルオキシグ

ルタル酸モノメチルエステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - (2 - フルオロベンジル) オキシカルボニルオキシ
 グルタル酸モノメチルエステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - (3 - フルオロベンジル) オキシカルボニルオキシ
 グルタル酸モノメチルエステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - (4 - フルオロベンジル) オキシカルボニルオキシ
 グルタル酸モノメチルエステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - (2 - ニトロベンジル) オキシカルボニルオキシグ
 ルタル酸モノメチルエステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - (3 - ニトロベンジル) オキシカルボニルオキシグ
 ルタル酸モノメチルエステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - (4 - ニトロベンジル) オキシカルボニルオキシグ
 ルタル酸モノメチルエステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - (2 - メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシ
 グルタル酸モノメチルエステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - (3 - メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシ
 グルタル酸モノメチルエステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - (4 - メトキシベンジル) オキシカルボニルオキシ
 グルタル酸モノメチルエステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - (t - ブトキシカルボニル) オキシグルタル酸ジメ
 チルエステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - メトキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエ
 ステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - イソプロポキシカルボニルオキシグルタル酸モノメ
 チルエステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - フェノキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチル
 エステル、
 光学活性 3 - (R 又は S) - ビニルオキシオキシグルタル酸モノメチルエステル

光学活性 3 - (R 又は S) - アリルオキシオキシグルタル酸モノメチルエステル等が挙げられるが、好ましくは、

光学活性 3 - (R 又は S) - ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエステル、

光学活性 3 - (R 又は S) - ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノエチルエステル

が使用される。

【0034】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0035】

参考例 1 (3 - ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステルの合成)

3 - ヒドロキシグルタル酸ジメチルエステル 1.01 g (5.78 mmol) を 1, 2 - ジクロロメタン 10 ml に溶解し、室温で 4, 4 - ジメチルアミノピリジン 847 mg (6.93 mmol) 及び塩化ベンジルオキシカルボニル 990 μ l (6.93 mmol) を加え、0℃で 30 分間、室温で 1 時間攪拌しながら反応させた。反応終了後、得られた反応混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチル 20 ml 及び水 10 ml を加え有機層を抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濾過後、減圧下で濃縮して油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、n - ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 (容量比)) で精製し、3 - ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル 1.30 g (3 - ベンジルアミノ - 2 - ペンテン二酸ジメチルエステル基準の単離収率 = 73%) を得た。

なお、3 - ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステルの物性値は以下の通りであった。

【0036】

¹H-NMR (δ (ppm), CDCl₃) : 2.71 - 2.81 (m, 4H)

、3.66 (s, 6H), 5.16 (s, 2H), 5.43 (quintet, 1H), 5.75 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 5H)

^{13}C -NMR (δ (ppm), CDCl_3): 38.2, 51.9, 69.8, 70.7, 128.3, 128.57, 128.60, 135.1, 154.1, 170.0

MS (EI) m/z : 310 (M^+)

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 311 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 58.05%; H, 5.86%

Found: C, 57.43%; H, 5.88%

【0037】

実施例1 (光学活性3-(S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエステルの合成)

3-ベンゾイルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル721mg (2.32mmol) に、*Candida antarctica* を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製、ChiRazyme L-2 (商品名)) 72 μg が溶解している酵素水溶液2ml 及び炭酸水素ナトリウム195mg (2.26mmol) を加え、攪拌しながら30℃で7時間反応させた。反応終了後、得られた反応混合物に酢酸エチル10mlを加え2mol/L塩酸を用いて水層のpHを1.9に調整し、塩化ナトリウム700mgを加え有機層を抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下で濃縮して光学活性3-(S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエステル675mg (3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル基準の単離収率=98%)を得た。

なお、光学活性3-(S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエステルは以下の物性値で示される新規な化合物である。

【0038】

^1H -NMR (δ (ppm), CDCl_3): 2.74-2.83 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.41 (quintet, 1H, $J=6.35\text{Hz}$), 7.32-7.37 (m, 5H), 9.55 (br

s, 1H)

^{13}C -NMR (δ (ppm), CDCl_3) : 37.94, 37.99, 52.0, 69.9, 70.4, 128.3, 128.59, 128.62, 135.0, 154.1, 170.0, 171.4, 175.4

MS (EI) m/z : 296 (M^+)

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 297 (MH^+)

元素分析; Calcd: C, 56.75%; H, 5.45%

Found: C, 55.91%; H, 5.59%

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -1.77^\circ$ (c 2.53, CHCl_3)

【0039】

参考例2 (光学活性3-(S)-ヒドロキシグルタル酸モノメチルエステルの合成)

3-ベンゾイルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル700mg (1.07mmol) に、*Candida antarctica* を起源とするリパーゼ (CAL; ロシュ製、ChiRazyme L-2 (商品名)) 0.7mg が溶解している酵素水溶液7ml 及び炭酸水素ナトリウム189mg (2.26mmol) を加え、攪拌しながら30℃で2時間反応させた。反応終了後得られた反応混合物に酢酸エチル7ml を加え、2mol/L塩酸を用いて水層のpHを1.7に調整し、塩化ナトリウム300mgを加え有機層を抽出した。得られた有機層を乾燥し、濾過後、減圧下で濃縮して油状物質を得た。得られた油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Wakogel C-200 (商品名)、 n -ヘキサン/酢酸エチル=1/9 (容量比)) で精製し、光学活性3-(S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエステル655mg (3-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸ジメチルエステル基準の単離収率=98%) を得た。

次いで、得られた光学活性3-(S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエステル655mgをメタノール6mlに溶解させた。その混合物に10%パラジウム/炭素粉末24mgを加え、常圧下、水素雰囲気にて、室温で2時間攪拌しながら反応させた。反応終了後、反応混合物を濾過し、減圧

下で濃縮して光学活性 3-(S)-ヒドロキシグルタル酸モノメチルエステル 351mg (光学活性 3-(S)-ベンジルオキシカルボニルオキシグルタル酸モノメチルエステル基準の収率=98%)を得た。

なお、光学活性 3-(S)-ヒドロキシグルタル酸モノメチルエステルの物性は以下の通りであった。

【0040】

$^1\text{H-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3) : 2.59 (d, 2H, $J=5.8$ Hz)、2.60 (d, 2H, $J=6.34$ Hz)、3.49 (s, 1H)、3.73 (s, 3H)、4.48 (quintet, 1H, 6.35)、5.49 (brs, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ (ppm), CDCl_3) : 40.3、40.4、52.0、64.6、172.3、176.4

MS (CI, $i\text{-C}_4\text{H}_{10}$) m/z : 163 (MH^+)

比旋光度: $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +0.84^\circ$ (c 4.19, CHCl_3)

なお、得られた光学活性 3-(S)-ヒドロキシグルタル酸モノメチルエステルの比旋光度と Can. J. Chem., 66, 1422 (1988) に記載されている光学活性 3-(R)-ヒドロキシグルタル酸モノメチルエステルの比旋光度の符号 (文献値 $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -0.43^\circ$ (c 7.5, CHCl_3)) とを比較し絶対配置を決定した。

【0041】

【発明の効果】

本発明により、簡便な方法によって、3-置換オキシグルタル酸ジエステル誘導体 (ラセミ体混合物) から、高収率及び高選択的に光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体を得る、工業的に好適な光学活性 3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体及びその製法を提供することが出来る。

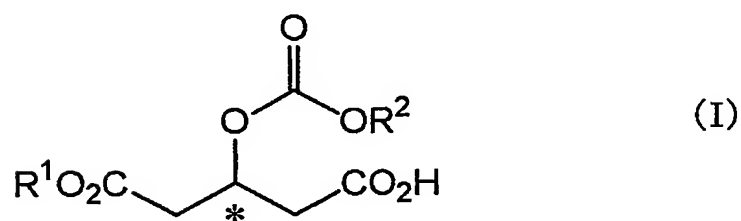
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、簡便な方法によって、3-置換オキシグルタル酸ジエステル誘導体（ラセミ体混合物）から、高収率及び高選択的に光学活性3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体を得る、工業的に好適な光学活性3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体及びその製法を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明の課題は、一般式（I）

【化1】



（式中、 R^1 はアルキル基を示し、 R^2 は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基又はアリール基を示す。）

で示される光学活性3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体によって解決される。

本発明の課題は、又、加水分解酵素の存在下、3-置換オキシグルタル酸ジエステル誘導体（ラセミ体混合物）の片方のエステル基のみを選択的に加水分解反応させることを特徴とする、光学活性3-置換オキシグルタル酸モノエステル誘導体の製法によっても解決される。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-117286
受付番号	50200573028
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成14年 4月22日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 4月19日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000206]

1. 変更年月日 2001年 1月 4日

[変更理由] 住所変更

住 所 山口県宇部市大字小串1978番地の96

氏 名 宇部興産株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.